

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро(43) Дата международной публикации:
21 октября 2004 (21.10.2004)

РСТ

(10) Номер международной публикации:
WO 2004/089893 A1(51) Международная патентная классификация ⁷:
C07D 207/26, A61K 31/40, A61P 25/28, 25/24Москва, 4-й Войковский проезд, д. 3, кв. 15 (RU)
[NESTERUK, Vladimir Viktorovich, Moscow
(RU)].

(21) Номер международной заявки: РСТ/RU2004/000106

(22) Дата международной подачи:
19 марта 2004 (19.03.2004)(74) Агент: ПАТЕНТНО-ПРАВОВАЯ ФИРМА «ЮС»;
125009 Москва, а/я 184 (RU) [PATENT LAW
FIRM «YUS», Moscow (RU)].

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(30) Данные о приоритете:
2003110288 10 апреля 2003 (10.04.2003) RU(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BW,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(71) Заявитель и

(72) Изобретатель: АХАПКИНА Валентина Ивановна
[RU/RU]; 105264 Москва, ул. 5-я Парковая, д. 33,
кв. 24 (RU) [AKHAPKINA, Valentina Ivanovna,
Moscow (RU)].

(72) Изобретатели; и

(75) Изобретатели/Заявители (только для (US): АХАП-
КИН Роман Витальевич [RU/RU]; 105264 Москва,
ул. 5-я Парковая, д. 33, кв. 24 (RU) [AKHAPKIN,
Roman Vitalievich, Moscow (RU)]. АЛЕКСАН-
ДРОВСКИЙ Юрий Анатольевич [RU/RU];
125493 Москва, ул. Флотская, д. 28, корп. 2, кв. 164
(RU) [ALEKSANDROVSKY, Yury Anatolievich,
Moscow (RU)]. АВЕДИСОВА Алла Сергеевна
[RU/RU]; 109088 Москва, ул. Шарикоподшипни-
ковская, д. 9, кв. 136 (RU) [AVEDISOVA, Alla
Sergeevna, Moscow (RU)]. ВОРОНИНА Татьяна
Александровна [RU/RU]; 119048 Москва, ул.
Усачёва, д. 29, корп. 3, кв. 165 (RU) [VORONINA,
Tatyana Aleksandrovna, Moscow (RU)]. НЕСТЕ-
РУК Владимир Викторович [RU/RU]; 125171(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO
патент (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский патент (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский
патент (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), патент OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована

С отчётом о международном поиске.

В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и дру-
гих сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращениям»,
публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюл-
летеня РСТ.

(54) Title: SUBSTANCE EXHIBITING ANTIDEPRESSANT PROPERTY

(54) Название изобретения: ВЕЩЕСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Abstract: The invention relates to medicine, more specifically to antidepressant pharmacology which selectively improves a diminished mood dominated by asthenic emotions. The inventive antidepressant substance is embodied in the form of N-carbamoyl-methyl-4-phenyl-2-pyrrolidone. Said invention increases the evidence of antidepressant effect after a single dose, prevents sedative and cholinergic effects, avoids the development of a tolerance and withdrawal syndrome during a course of application and allows for the unrestricted use of said substance for professional activity.

(57) Реферат: Изобретение относится к области медицины, конкретно к фармакологии и касается антидепрессивных средств, избирательно улучшающих состояние сниженного настроения с доминированием эмоций астенического характера. В качестве вещества, обладающего ноотропной активностью применен N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон. В результате повышается выраженность антидепрессивного эффекта с однократного приема, отсутствуют седативный и холинолитический эффекты, отсутствует развитие толерантности и синдрома отмены при курсовом применении, отсутствуют ограничения приема в условиях профессиональной деятельности.

ВЕЩЕСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области медицины, конкретно к
5 фармакологии и касается антидепрессивных средств, избирательно
улучшающих состояние сниженного настроения с доминированием
эмоций астенического характера, проявляющихся тоской, апатией,
снижением воли, тревогой, страхом, особенно в случаях, когда
изменение настроения относительно фиксировано, упорно в течение не
10 только дней и недель, но и месяцев и даже лет, когда изменение
настроения сказывается на поведении, мышлении, деятельности и
физиологических отправлениях организма.

Уровень техники

Эталонным антидепрессантом, который широко применяется для
15 лечения депрессий, является амитриптилин (5-(3-
диметиламинопропилиден)-10, 11- дигидродибензоциклогептин
гидрохлорид (Машковский М. Д. Лекарственные средства // Пособие по
фармакотерапии для врачей ч. I, М. – Медицина – 1988, с. 90-96).

Недостатком амитриптилина, как эталонного препарата является
20 наличие седативного и выраженного холинолитического эффектов,
сравнительно медленное наступление терапевтического эффекта, а
также прямого дозозависимого эффекта, требующего постоянного
постепенного увеличения дозы при курсовом применении и
постепенного снижения дозы при отмене препарата, ограничения
25 профессиональной деятельности, требующей внимания и скорости
принятия правильных решений.

Раскрытие изобретения

Задачей настоящего изобретения является разработка препарата с

высокой антидепрессивной активностью, сочетающейся с отсутствием побочных действий, присущих амитриптилину.

В результате решения данной задачи возможно получение технических результатов, заключающихся в том, что повышается
5 выраженность антидепрессивного эффекта с однократного приема, отсутствуют седативный и холинолитический эффекты, отсутствует развитие толерантности и синдрома отмены при курсовом применении, отсутствуют ограничения приема в условиях профессиональной деятельности.

10 Данные технические результаты достигаются тем, что в качестве антидепрессивного вещества применен N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон (фенотропил).

Фенотропил известен как: вещество, обладающее гипотензивной активностью (SU № 797219, А 61 К 21/40); вещество, проявляющее
15 ноотропную активность (RU № 2050851, А 61 К 31/40); противоишемическое вещество (RU № 2183117, А 61 К 31/405).

Антидепрессивные свойства фенотропила неизвестны. В качестве препарата для лечения депрессий фенотропил не применялся.

Осуществление изобретения

20 Изучение антидепрессивной активности фенотропила проведено в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ Минздрава РФ» (Андреева Н.И. Методические указания по изучению антидепрессантной активности фармакологических веществ, ЗАО ИИА
25 Ремедиум. 2000. с. 121-125).

Полученные результаты исследований обработаны статистически. Подсчитаны средние значения и их стандартные отклонения для каждой группы. Достоверность различий между опытными и контрольной

группой проводился с помощью дисперсионного анализа, метода Стьюдента (Боровиков В.П. Статистика: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов // С/П.- Питер.- 2001.-247 с.).

Пример 1. Изучение антидепрессивного действия фенотропила при использовании методики поведенческого отчаяния (беспомощности) по Porsolt.

Методика поведенческого отчаяния (беспомощности) по методу Porsolt (Porsolt R.D., Anton G., Blavet N. et al. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment // Europ. J. Pharmacol. 1978-v.47.-p. 379-391) является базисной моделью оценки антидепрессантов (Андреева Н.И. Методические указания по изучению антидепрессантной активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ Минздрав РФ.- ЗАО ИИА Ремедиум.- 2000.- с. 121-125). Исследования проводили на белых беспородных крысах самцах массой 230-250 г. Животных помещали в сосуд с водой диаметром 40 см и глубиной 60 см, так что крыса не могла ни выбраться из сосуда, ни найти в нем опору. Температура воды поддерживалась на уровне 25°C, опыты проводили с 12 до 16 часов. Попадая в воду, животные начинают проявлять бурную двигательную активность, направленную на поиск выхода из аверсивной (неприятной) ситуации, но затем оставляют их и зависают в воде в характерной позе, оставаясь полностью неподвижными или совершая незначительные движения, необходимые для поддержания морды над поверхностью воды. Показателем выраженности депрессивного состояния по данному тесту является длительность неподвижности (иммобилизации). Состояние иммобилизации оценивали визуально с определением ее длительности в течение 10 мин наблюдения. Вещества с антидепрессивной активностью

облегчают это состояние, уменьшая длительность иммобилизации.

Исследование проводили на животных разных группах. В опытных группах крысы получали однократно фенотропил в дозах 25, 50 и 100 мг/кг или эталонный препарат амитриптилин в дозе 10 мг/кг (ампульный раствор фирмы Spofa, Чехия) в объеме, соответствующем 5 объему. В контрольной группе – дистиллированную воду в том же объеме. Все вещества вводили интрагастрально за 40 мин до эксперимента.

Установлено, что в тесте поведенческого отчаяния у животных 10 контрольной группы при помещении в сосуд с водой после активных попыток избавления из аверсивной ситуации наступала стадия иммобилизации, которая отражала депрессивное состояние. Фенотропил при однократном применении в дозах 50 и 100 мг/кг оказывал отчетливое антидепрессивное действие в этом тесте (Таблица 15 1). Эффект препарата в дозах 50 и 100 мг/кг выражался в статистически достоверном уменьшении (в 1,6 раз) длительности иммобилизации (неподвижности) крыс по сравнению с контрольной группой. Эталонный антидепрессант амитриптилин также достоверно уменьшал длительность иммобилизации.

20 Таким образом, по антидепрессивному эффекту в тесте поведенческой беспомощности фенотропил обладает сходной активностью с амитриптилином.

Пример 2. Изучение антидепрессивного действия фенотропила при использовании методики вынужденного 25 плавания со свободно вращающимися колесами по Nomura.

Метод вынужденного плавания в сосуде со свободно вращающимися колесами (Nomura S., Shimizu J., Kinjo M. et al. A new behavioral test for antidepressant drugs// Eur. J. Pharmacol.–1982.–v.83.–N

3–4.–р. 171-175) широко используется при оценке действия антидепрессантов. Установка представляет сосуд размерами 64x30x42 см, разделенный на 4 равных отсека, в которых находятся колеса. Сосуд заполнен водой, имеющей температуру 25°C, до середины колес.

5 Исследования проводили на белых беспородных крысах самцах массой 230-250 г. Крыс помещали в каждый отсек мордой от колеса и затем производили регистрацию числа оборотов колес в течение 10 мин с помощью электромеханических счетчиков. Регистрируется число совершенных крысой оборотов колеса за 10 мин.

10 Исследование проводили на животных разных группах. В опытных группах крысы получали однократно фенотропил в дозах 25, 50 и 100 мг/кг или эталонный препарат амитриптилин в дозе 10 мг/кг (ампульный раствор фирмы Spofa, Чехия) в объеме, соответствующем
15 объему. В контрольной группе – дистиллированную воду в том же объеме. Все вещества вводили интрагастрально за 40 мин до эксперимента.

Установлено, что в тесте вынужденного плавания в сосуде с колесами, крысы контрольной группы сначала стараются выбраться из воды, но так как колеса вращаются свободно, эти попытки остаются
20 безуспешными и животные вскоре оставляют их, «зависая» в воде. Число оборотов колес за 10 мин наблюдения составляет у них $58,8 \pm 14,3$ (Таблица 2). После однократного введения фенотропила у крыс уменьшаются проявления депрессивного состояния, что выражается в том, что животные начинают энергично крутить колеса. Так, после
25 введения фенотропила в дозе 100 мг/кг крысы набирают за 10 мин наблюдения $121,8 \pm 23,7$ оборота. Показатели антидепрессивного эффекта фенотропила в дозах 25, 50 и 100 мг/кг были статистически достоверны по сравнению с контролем. Амитриптилин подобно

фенотропилу также увеличивает активность крыс, достоверно повышая число оборотов колес.

Таким образом, в тесте вынужденного плавания фенотропил обладает выраженным антидепрессивным действием и не уступает по активности амитриптилину.

Пример 3. Изучение антидепрессивной активности фенотропила при использовании методики резерпиновой депрессии.

Методика резерпиновой депрессии по методу Bernardi (Bernardi D., Paglialunga S., Jori A. Peripheral and central components in the hyperthermic effect of desipramine in rezerpinized rats // J. Pharm. Pharmacol., 1968, vol. 20, p. 204-209) является одной из базисных моделей оценки антидепрессантов при изучении новых фармакологических веществ. Исследования проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 220-240 г. Резерпин вводили внутривентриально, однократно в дозе 2,5 мг/кг за два часа до введения фенотропила (внутривентриально, однократно в дозах 25, 50, 100 и 200 мг/кг) и за три часа до проведения исследования. Контролем служили животные, получавшие внутривентриально только дистиллированную воду в тех же объемах, что и экспериментальные животные. Антидепрессивная активность фенотропила оценивалась по его влиянию на седацию (угнетение ориентировочно-двигательной активности), выраженность птоза и диареи, вызванные резерпином у крыс.

Ориентировочно-двигательную активность животных исследовали в течение 3 минут в специальном актометре (Varimex). Выраженность птоза и диареи оценивали по стандартной 4-х балльной шкале (Машковский М. Д., Андреева Н.И., Полежаева А.И.

Фармакология антидепрессантов М., Медицина, 1983, с. 194-199).

Результаты исследований, представленные в Таблице 3, показывают, что фенотропил после однократного введения выражено антагонизирует резерпиновому синдрому: достоверно снижается
5 выраженность проявлений птоза в дозах 50, 100 и 200 мг/кг в 1,4 и в 1,8 раза соответственно; выраженность диареи достоверно снижается в 1,7 раза в дозе 50 мг/кг, в 2,4 раза – в дозе 100 мг/кг и в 2,2 раза – в дозе 200 мг/кг; ориентировочно-двигательная активность животных повышается на фоне фенотропила в дозе 25, 50 мг/кг и достоверно соответствует
10 контрольному уровню в дозах 100 и 200 мг/кг.

Таким образом, по тесту резерпиновой депрессии фенотропил обладает выраженной антидепрессивной активностью и проявляет активирующий компонент действия.

**Пример 4. Изучение антидепрессивной активности
15 фенотропила по методике галоперидоловой каталепсии.**

В качестве одного из показателей антагонизма антидепрессантов в отношении депримирующих эффектов нейролептиков используют каталепсию, вызванную нейролептиками. Сохранение каталепсии у животных оценивают по их способности сохранять в течение
20 определенного времени заданные или непривычные позы (Morpurgo C. Effects of antiparkinson drugs on phenothiazine induced catatonia reaction // Arch. Int Pharmacodyn., 1962, vol. 137 № 1-2, p. 84-94). Уменьшение каталепсии или ее предотвращение является одним из показателей наличия антидепрессивной активности у исследуемых веществ.

25 Исследования проведены на белых беспородных мышках-самцах массой 18-24 г. Галоперидол вводился внутривентриально, однократно в дозе 0,5 мг/кг. Фенотропил вводили однократно внутривентриально в дозах 50, 100 и 200 мг/кг через 15 минут после введения галоперидола.

Интенсивность каталепсии оценивали по времени (сек.) удерживания животных в неудобной позе, помещая их передними лапами на брусок высотой 4 см, через 60, 120 и 180 минут после введения препаратов. В табл. 4 показано, что фенотропил выражено антагонизирует галоперидоловой каталепсии. В дозах 50 и 100 мг/кг фенотропил полностью предотвращает развитие каталепсии через 60 минут и снижает уровень ее развития в 3,2 и 14 раз соответственно через 120 минут после введения препарата, а также в 13,2 в дозе 50 мг/кг через 180 мин., предотвращая ее развитие полностью через 180 мин. – в дозе 100 и 200 мг/кг.

Результаты проведенных исследований показывают, что по тесту галоперидоловой каталепсии фенотропил обладает антидепрессивной активностью.

Пример 5. Изучение антидепрессивной активности фенотропила по шкале депрессии Гамильтона в клинических испытаниях.

Шкала депрессии Гамильтона (Hamilton M. Development of a rating scale ;for primary depressive illness // Br J Soc Clin Psychol. 1967 Dec;6(4):278-96) одна из самых широко используемых шкал оценки депрессии в клинической практике.

Клинический материал исследований включал две однородных группы пациентов с депрессивным расстройством (40 человек) в возрасте 20-42 лет, из которых 20 пациентов принимали amitriptyline в суточной дозе 75 мг (по 25 мг три раза в день) и 20 пациентов принимали фенотропил в суточной дозе 100 мг однократно в утренние часы. Для сравнительного изучения антидепрессивной активности препаратов были включены в исследование пациенты по следующим критериям: наличие информированного согласия, наличие легкого или

умеренного депрессивного эпизода (F32.0 и F32.1 по МКБ-10), общее количество баллов по шкале депрессии Гамильтона не ниже 18, отсутствие противопоказаний к применению amitriptyline и фенотропила. Больные в выделенных группах относительно равномерно
5 распределились по таким значимым факторам как пол и возраст, длительность состояния и синдромальная характеристика. Длительность состояния колебалась от 1 года до 2 лет. Эффективность терапии оценивалась на основании степени редукции общих баллов шкалы Гамильтона: полный эффект – редукция более чем 50%; частичная
10 редукция – от 25 до 50%; отсутствие эффекта – редукция менее чем на 25%. Состояние пациентов оценивали в фоновых исследованиях и каждые 7 дней терапии в течение 6 недель терапии. Всего проведено семь обследований. Сравнительные данные общей эффективности препаратов, представленные в табл. 5, свидетельствуют о достаточной
15 скорости редукции психопатологической симптоматики депрессивного расстройства в процессе терапии фенотропилом и amitriptyline. Однако антидепрессивный эффект фенотропила проявляется более выражено на 7-й и 14-й дни терапии. Достигается полная редукция у 25% и 40% пациентов соответственно. Полная редукция достигается у
20 70% и 80% больных на 21-й и 28-й дни терапии, т.е. на две недели раньше, чем при терапии amitriptyline. С 28-го дня терапии количество пациентов с максимальным эффектом не изменялось ни на 35-й, ни на 42-й дни лечения. Из 20% пациентов с частичной редукцией депрессивной симптоматики 15% составляли больные с редукцией от
25 25% до 50%, и 5% - пациенты с редукцией менее чем на 25%. На фоне приема фенотропила отсутствовали проявления седативного и холинолитического эффектов, повышалась работоспособность, корректируются астения и заторможенность.

Результаты полученных клинических исследований показывают, что фенотропил обладает выраженной антидепрессивной активностью по шкале депрессии Гамильтона.

Выполненные исследования свидетельствуют о том, что фенотропил обладает выраженной антидепрессивной активностью в условиях методик резерпиновой депрессии, галоперидоловой каталепсии, в условиях методик поведенческого отчаяния и вынужденного плавания, а также в условиях клинического исследования по шкале депрессии Гамильтона. Эффект препарата наблюдается при его введении в дозах 25, 50, 100 и 200 мг/кг в экспериментальных исследованиях на животных. Клинические исследования фенотропила в дозе 100 мг показали его высокую антидепрессивную активность при легких формах депрессии и депрессиях средней тяжести. Достоинством фенотропила является также и то, что он может применяться один раз в сутки. Курсовое применение препарата не вызывает толерантности и синдрома отмены. По антидепрессивной активности фенотропил не уступает эталонному препарату амитриптилину. Фенотропил представляет интерес для психиатрической и неврологической практики, а также для экстремальной медицины и медицины катастроф.

Промышленная применимость

Изобретение промышленно применимо и наиболее успешно может быть использовано в качестве антидепрессивных средств, избирательно улучшающих состояние сниженного настроения с доминированием эмоций астенического характера, проявляющихся тоской, апатией, снижением воли, тревогой, страхом, особенно в случаях, когда изменение настроения относительно фиксировано, упорно в течение не только дней и недель, но и месяцев и даже лет,

когда изменение настроения сказывается на поведении, мышлении, деятельности и физиологических отправлениях организма. Вещество в соответствии с настоящим изобретением не требует создания новых технологий и оборудования.

Таблица 1.

Влияние фенотропила при однократном введении на длительность иммобилизации в условиях методики поведенческого отчаяния по Porsolt

Вещества	Доза, мг/кг	Длительность иммобилизации в секундах
Контроль	-	342,3 ± 58,1
Фенотропил	25	275,5 ± 84,2
Фенотропил	50	185,7 ± 49,5*
Фенотропил	100	158,4 ± 43,2*
Амитриптилин	10	166,1 ± 46,5*

* - различие с контрольной группой достоверно при $P < 0,05$

Таблица 2.

Антидепрессивное действие фенотропила в тесте вынужденного плавания крыс в сосуде с колесами по Nomura.

Вещество	Доза, мг/кг	Число оборотов колес за 10 мин		
Контроль		58,8	±	14,3
Фенотропил	25	89,3	±	17,2*
Фенотропил	50	102,7	±	16,1*
Фенотропил	100	121,8	±	23,7*
Амитриптилин	10	115,1	±	24,6*

* - различие с контрольной группой достоверно при $P < 0,05$

Таблица 3.

Влияние фенотропила при однократном введении на резерпиновую депрессию.

Вещество	Доза, мг/кг	Птоз в баллах	Диарея в баллах	Число импульсов в актометре
Контроль	-	0,6±0,2	0	33,6±2,1
Резерпин	2,5	3,6±0,2	2,4±0,1	11,8±2,2
Резерпин + Фенотропил	2,5 25	3,0±0,2	2,0±0,1	20,3±1,4
Резерпин + Фенотропил	2,5 50	2,5±0,2*	1,4±0,2*	22,8±1,2*
Резерпин + Фенотропил	2,5 100	2,0±0,2*	1,0±0,2*	30,6±2,4*
Резерпин + Фенотропил	2,5 200	2,0±0,1*	1,1±0,2*	33,9±3,2*

* - различие с группой резерпина достоверно при $P < 0,05$

Таблица 4.

Влияние фенотропила при однократном введении на галоперидоловую каталепсию.

Вещество	Доза, мг/кг	Каталепсия (в секундах)		
		60 мин	120 мин	180 мин
Галоперидол	0,5	1,3±0,8	27,5±8,5	63,4±2,8
Галоперидол + Фенотропил	0,5 50	0,0±0,0*	8,2±3,2*	4,5±2,5*
Галоперидол + Фенотропил	0,5 100	0,0±0,0*	2,0±1,0*	0,0±0,0*
Галоперидол + Фенотропил	0,5 200	0,0±0,0*	11,8±2,1*	0,0±0,0*

* - различие с группой галоперидола достоверно при $P < 0,05$

Таблица 5.

Антидепрессивная активность фенотропила по шкале депрессии Гамильтона.

Препараты (доза в мг)	День терапии																	
	7 день			14 день			21 день			28 день			35 день			42 день		
	≥	< 25	> 25	≥	< 25	> 25	≥	< 25	> 25	≥	< 25	> 25	≥	< 25	> 25	≥	< 25	> 25
Амитриптилин 75 мг	0	4	16	4	6	10	8	6	6	14	2	4	17	1	2	17	1	2
	0	20	80	20	30	50	40	30	30	70	10	20	85	5	10	85	5	10
Фенотропил 100 мг	0	5	15	8	6	6	14	2	4	16	3	1	16	3	1	16	3	1
	0	25	75	40	30	30	70	10	20	80	15	5	80	15	5	80	15	5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон в качестве вещества, обладающего ноотропной активностью.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2004/000106

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 207/26, A61K 31/40, A61P 25/28, 25/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC 7:

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 7:

C07D 207/26, A61K 31/40, A61P 25/28, 25/24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RU 205051 C1 (INSTITUT MEDIKO-BIOLOGICHESKIKH PROBLEM et al) 27.12.1995, the abstract	1
X	S. S. SPEKTOR et al. Experimentalnaya farmakokinetika karfedona. Khimiko farmatsevtichesky zhurnal. Moscow, Folium, 1996, volume 30, pages 3-4	1
X	KIM. S et al. Determination of carphedon in human urine by solid-phase microextraction using capillary gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. Analyst. 1999, Nov; 124 (11): 1559-62, the abstract	1
X	SU 797219 A1 (LENINGRADSKY GOSUDARSTVENNY PEDAGOGICHESKY INSTITUT et al) 25.07.1995, the description, page 3, the claims	1
A	GB 1472154 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 04.05.1977	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June 2004 (24.06.2004)

Date of mailing of the international search report

01 July 2004 (01.07.2004)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2004/000106

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3956314 A (U.C.B. SOCIETE ANONYME) 11.05.1976	1

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
PCT/RU 2004/000106

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:		
С07D 207/26, A61K 31/40, A61P 25/28, 25/24		
Согласно международной патентной классификации (МПК-7)		
В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:		
Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7:		
С07D 207/26, A61K 31/40, A61P 25/28, 25/24		
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:		
Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):		
С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:		
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	RU 2050851 C1 (ИНСТИТУТ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ и др.) 27.12.1995, реферат	1
X	С.С. СПЕКТОР и др. Экспериментальная фармакокинетика карфедона. Химико фармацевтический журнал. Москва, Фолиум, 1996, т. 30, с. 3-4	1
X	KIM. S et al. Determination of carphedon in human urine by solid-phase microextraction using capillary gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. Analyst. 1999, Nov; 124 (11): 1559-62, реферат	1
X	SU 797219 A1 (ЛЕНИНГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ и др.) 25.07.1995, описание, стр. 3. формула	1
A	GB 1472154 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 04.05.1977	1
<input checked="" type="checkbox"/> Последующие документы указаны в продолжении графы С. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* Особые категории ссылаемых документов: А документ, определяющий общий уровень техники Е более ранний документ или патент, но опубликованный на дату международной подачи или после нее О документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д. Р документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета и т.д. Т более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения Х документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень Y документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории & документ, являющийся патентом-аналогом		
Дата действительного завершения международного поиска: 21 июня 2004 (21.06.2004)		Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 01 июля 2004 (01.07.2004)
Наименование и адрес Международного поискового органа Федеральный институт промышленной собственности РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30,1 Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА		Уполномоченное лицо: И. Агапитова Телефон № 240-25-91

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
РСТ/RU 2004/000106

С. (продолжение) ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	US 3956314 A (U.C.B. SOCIETE ANONYME) 11.05.1976	1